





(12)

## SOLICITUD de PATENTE

(43) Fecha de publicación: **07/03/2007**

(22) Fecha de presentación: **08/01/2007**

(21) Número de solicitud: **2007000008**

(86) Número de solicitud PCT: **EP 05/06990**

(87) Número de publicación PCT: **WO 2006/002886 (12/01/2006)**

(30) Prioridad(es): **01/07/2004 DE 102004032103.5**  
**14/07/2004 US 10/890,707**

(71) Solicitante:  
**GRUNENTHAL GMBH.\***  
**Zieglerstrasse 6 52078 Aachen DE**

(72) Inventor(es):  
**Johannes BARTHOLOMAUS**  
**Burghohenweg 5 Aachen 52080 DE**  
**Heinrich KUGELMANN**

(74) Representante:  
**JOSE B. DUMONT\***  
**Varsovia 44-Pisos 2 y 3 Distrito Federal 06600 MX**

(54) Título: **FORMAS FARMACEUTICAS ORALES, PROTEGIDAS FRENTE AL ABUSO, QUE CONTIENEN (1R,2R)-3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-PROPYL) FENOL.**

(54) Title: **ORAL DOSAGE FORM SAFEGUARDED AGAINST ABUSE CONTAINING (1R, 2R)-3-(3-DIMETHYLAMINO-1-ETHYL-2-METHYL-PROPYL)-PHENOL.**

### (57) Resumen

La presente invencion se relaciona con una forma farmaceutica oral, protegida frente al abuso con liberacion controlada de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol para una administracion unica por dia, caracterizada porque contiene el principio activo y/o un o varios compuestos (A) farmaceuticamente compatibles, al menos un polimero (C) sintético y/o natural, adyuvantes de matriz de liberacion sostenida, opcionalmente adyuvantes (B) fisiologicamente compatibles y opcionalmente una cera CD), de modo que la forma farmaceutica presenta en cada caso una resistencia a la rotura de al menos 500 N, preferentemente de al menos 750 N. La forma farmaceutica contiene adicionalmente al menos uno de los siguientes componentes (a)-(f) que evitan el abuso: (a) al menos una sustancia que irrita la cavidad nasal y/o faringea, (b) al menos un agente que aumenta la viscosidad Cc) al menos un antagonista opioide para el principio activo a utilizar, (d) al menos un emetico, (e) al menos un colorante como agente disuasorio, (f) al menos una sustancia amarga.

### (57) Abstract

The invention relates to an oral dosage form, which is safeguarded against abuse and which has a controlled release of (1R, 2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol for a once daily administering. The invention is characterized in that the oral dosage form comprises the active ingredient and/or one or more pharmaceutically acceptable compounds (A) thereof, at least one synthetic and/or natural polymer (C), retarding adjuvants, optionally comprises additional physiologically compatible adjuvants (B), and optionally comprises a wax (D). The oral dosage form has a breaking resistance of at least 500 N, preferably at least 750 N. The dosage form contains at least one of the following abuse-preventing constituents (a)-(f); (a) at least one substance that irritates the nasal and/or pharyngeal cavity; (b) at least one viscosity-increasing agent; (c) at least one antagonist for the active ingredient having an abuse potential; (d) at least one emetic; (e) at least one colorant serving as an aversive agent, and; (f) at least one bitter substance.

FORMAS FARMACÉUTICAS ORALES, PROTEGIDAS FRENTE AL  
ABUSO, QUE CONTIENEN (1R,2R)-3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-  
METIL-PROPIL)FENOL

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5

La presente invención se relaciona con una forma farmacéutica oral, protegida frente al abuso, con liberación controlada del principia activo (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol para una  
10 administración única diaria, que comprende el principio activo y/o una a varias sus sales y/o derivados (A) farmacéuticamente aceptables, al menos un polímero (C) sintético o natural, opcionalmente adyuvantes de matriz de liberación sostenida, opcionalmente adyuvantes (B)  
15 fisiológicamente compatibles y opcionalmente una cera (D), de modo que el componente (C) y/o (D) presenta, cada uno, una resistencia a la rotura de al menos 500 N.

Este principia activo también presenta, además de un excelente efecto analgésico, un potencial de crear  
20 dependencia, es decir, un fármaco dependiente puede utilizarlo para provocar efectos que no se corresponden can su usa determinado. Así, los fármaco dependientes utilizan este principia activo, par ejemplo, para producir estados de embriaguez, euforizantes.

25 Estas formas farmacéuticas que contienen

principios activos se utilizan con frecuencia en tratamientos de larga duración, par ejemplo en el caso de dolores relacionados con tumores ó crónicos. Especialmente en el caso de un tratamiento de larga duración es importante posibilitarle al paciente una buena calidad de vida. A las medidas que aumentan la calidad de vida de un paciente pertenecen, entre otros, formas farmacéuticas que permiten una administración única diaria. Pero tales formas farmacéuticas que liberan el principia activo de manera sostenida son, debido a su cantidad relativamente alta del principia activo, especialmente atractivas para los fármaco dependientes para producir mas rápidamente posible los estados deseados, de embriaguez, euforizantes.

Pero como las formas farmacéuticas de liberación sostenida que contienen el denominado principia activo, normalmente incluso en el caso de una toma óral de cantidades altas desde el punta de vista de abuso, no conducen al "subidón" deseado por el fármaco dependiente, el fármaco dependiente tritura, por ejemplo, machaca y esnifa estas formas farmacéuticas que se presentan, par ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, o extrae los principios activos del polvo así obtenido con la ayuda de un líquido acuoso y se aplica por vía parenteral, especialmente por vía intravenosa, la disolución resultante, opcionalmente tras filtración mediante algodón

o celulosa. En este tipo de administración, en comparación al abuso por vía oral, pero también nasal, se produce una distribución adicionalmente acelerada del principio activo con el resultado deseado por el fármaco dependiente, concretamente el "subidón".

Para evitar el abuso, en el documento US-A-4.070.494 se propuso añadir a la forma farmacéutica un agente expansible. Con la adición de agua para la extracción del principio activo allí utilizado dicho agente se expande y hace que el filtrado separado del gel solo contenga una pequeña cantidad de principio activo.

El comprimido de varias capas dado a conocer en el documento WO 95/20947, que presenta de manera separada en diferentes capas un principio activo con potencial de crear dependencia y al menos un formador de gel, respectivamente, se basa también en un planteamiento correspondiente para evitar el abuso por vía parenteral.

Otro planteamiento para evitar el abuso por vía parenteral se da a conocer en el documento WO 03/015531 A2. En el se describe una forma farmacéutica que contiene un opioide analgésico y un colorante como agente disuasorio. El color que se libera mediante manipulación indebida de la forma farmacéutica, debe disuadir al fármaco dependiente de utilizar esta forma farmacéutica manipulada.

Otra posibilidad conocida para dificultar el

abuso consiste en añadir a la forma farmacéutica un antagonista del principio activo, como por ejemplo naloxona o naltrexona o compuestos que conducen a reacciones fisiológicas de rechazo, como por ejemplo raíces de ipecacuana =inductor del vómito o sustancias amargas.

Pero como todavía en la mayoría de los casos, para el abuso de formas farmacéuticas con liberación controlada del principio activo, es necesaria la pulverización, el objetivo de la presente invención fue dificultar o evitar la pulverización de la forma farmacéutica con liberación controlada de (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol previa al abuso con los agentes que están a disposición normalmente para el potencial abuso y de esta manera, poner a disposición una forma farmacéutica para el principio activo, que garantice en el caso de una aplicación correcta el efecto terapéutico deseado para una administración (única diaria, pero a partir de la cual el principio activo no pueda ser convertido en una forma adecuada para el abuso mediante simple pulverización.

Este objetivo se alcanzó mediante la preparación de la forma farmacéutica oral según la invención, protegida contra el abuso, con liberación controlada de (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol para una administración única diaria que, además del principio

activo y/o uno o varios de sus compuestos (A) farmacéuticamente aceptables, preferiblemente sales, solvatos o derivados, preferiblemente ésteres, éteres o amidas, así como los estereoisómeros correspondientes y/o  
5 sus compuestos o derivados correspondientes farmacéuticamente aceptables, comprende al menos un polímero (C) sintético y/o natural, al menos un adyuvante (E) de liberación sostenida, opcionalmente al menos otro adyuvante (B) fisiológicamente compatible y opcionalmente  
10 una cera (D), de modo que el componente (C) y/o (D) presenta, cada uno, una resistencia a la rotura de al menos 500 N, preferiblemente de al menos 750 N.

Mediante el uso de los componentes (C) y opcionalmente (D) con la citada resistencia mínima a la  
15 rotura (determinada como se da a conocer en la presente invención), preferiblemente en tales cantidades que la forma farmacéutica también presente una resistencia mínima a la rotura de al menos 500N, preferiblemente de al menos 750 N, se consigue evitar una pulverización de la forma  
20 farmacéutica con los medios habituales y de esta manera, dificultar notablemente y/o evitar el abuso subsiguiente, preferiblemente un abuso por vía nasal o parenteral.

Sin una trituración suficiente de la forma farmacéutica, no es posible una aplicación segura por vía  
25 parenteral, especialmente intravenosa o nasal, o la

extracción del principio activo dura demasiado para el fármaco dependiente y/o el "subidón" no se produce en el caso de la toma oral abusiva o no de manera suficiente, ya que no tiene lugar una liberación espontánea.

5           Según la invención, por trituration se entiende la pulverización de la forma farmacéutica con medios habituales que normalmente están a disposición del fármaco dependiente, como por ejemplo, un mortero y pistilo, un martillo, un mazo u otro medio utilizable para pulverizar  
10   bajo acción de una fuerza.

          Por tanto, la forma farmacéutica según la invención es adecuada para evitar el abuso por vía parenteral, nasal y/u oral de (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol. A partir del documento EP-A-0  
15   693 475 se conoce el principio activo como un fármaco analgésico eficaz.

          El principio activo (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol puede utilizarse como tal, es decir, como base libre, pero también en forma de una de sus  
20   sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, de un derivado farmacéuticamente aceptable, especialmente de una amida, un éster o un éter, y/o de los estereoisómeros correspondientes y/o de su compuesto correspondiente farmacéuticamente aceptable. También se conoce la  
25   producción del principio activo a partir del documento EP-



A-0 693475 A1.

En la forma farmacéutica según la invención, el contenido del principio activo está preferiblemente entre el 0,5 y el 80% por peso, en particular preferiblemente  
5 entre el 10 y el 40% por peso y muy en particular preferiblemente entre 5-50% por peso.

La forma farmacéutica según la invención contiene (1R, 2R)-3-(3-dimetilaminol-etil-2-metil-propil)-fenol como tal y/o como sal farmacéuticamente aceptable, normalmente  
10 en una cantidad de desde 2.5 hasta 1.000 mg, especialmente de 5 a 800 mg, muy en particular preferiblemente de 5-600 mg, calculados como (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol por cada forma farmacéutica o unidad de dosis.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables del principio activo son, según la invención, sales que son fisiológicamente compatibles en el caso de uso farmacéutico especialmente en la administración correcta a mamíferos o seres humanos, especialmente a seres humanos. Tales sales  
20 farmacéuticas pueden formarse, por ejemplo, con ácidos inorgánicos u orgánicos; preferiblemente, se utiliza clorhidrato como sal. Como tales sales farmacéuticas pueden utilizarse por ejemplo sales con ácidos inorgánicos u orgánicos como por ejemplo preferiblemente clorhidrato,  
25 bromhidrato, sacarinato, sulfato, la sal del ácido

metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico y/o ácido aspártico, muy en particular  
5 preferiblemente como sal del clorhidrato.

Para conseguir la resistencia a la rotura necesaria de la forma farmacéutica según la invención, se utiliza al menos un polímero (C) sintético, semi-sintético o natural con una resistencia a la rotura, medida según el  
10 método dado a conocer en la presente solicitud, de al menos 500 N, preferiblemente 750 N. Para ello, se utiliza preferiblemente al menos un polímero seleccionado del grupo que comprende poli(óxidos de alquilenos), preferiblemente poli(óxidos de metileno), poli(óxidos de etileno),  
15 poli(óxidos de propileno), poliolefinas, preferiblemente polietilenos, polipropilenos, poli(cloruros de vinilo), policarbonatos, poliestirenos, polimetacrilatos, sus copolímeros y mezclas de al menos dos representantes de las clases poliméricas mencionadas o de los polímeros. En  
20 particular preferiblemente se utiliza un polímero soluble en agua o expansible en agua. Se prefieren los poli(óxidos de alquilenos) termoplásticos de elevado peso molecular. En particular se prefieren poli(óxidos de etileno) con un peso molecular de al menos 0,5 millones, preferiblemente de al  
25 menos 1 millón, en particular preferiblemente de 1 millón a

15 millones, determinado mediante mediciones reológicas. Los poli(óxidos de etileno) presentan una viscosidad a 25°C de desde 4500 hasta 17600 cP, medida en una disolución acuosa al 5 % por peso del polímero con ayuda de un  
5 viscosímetro Brookfield, modelo RVF (husillo No. 2 / velocidad de rotación 2 rpm), de desde 400 hasta 4000 cP, medida en una disolución acuosa al 2 % por peso del polímero con ayuda del viscosímetro mencionado (pero con husillo No 1 o 3 / velocidad de rotación 10 rpm) o de desde  
10 1650 hasta 10000 cP, medida en una disolución acuosa al 1% por peso del polímero con ayuda del viscosímetro mencionado (pero con husillo No. 2 / velocidad de rotación 2 rpm) (véase Handbook of Pharmaceutical Excipients de Raymond C. Rowe entre otros, Edición 4., 10 2003, página 460).

15 Los polímeros se utilizan preferiblemente como polvo para la producción de la forma farmacéutica según la invención. Estos pueden ser solubles en agua o expansibles en agua.

Preferiblemente se utiliza el componente (C) en  
20 una cantidad de 20 a 99,9 % por peso, en particular preferiblemente de al menos 35% por peso, muy en particular preferiblemente de al menos 50% por peso, en relación al peso total de la forma farmacéutica.

Como adyuvantes (B) pueden utilizarse los  
25 adyuvantes habituales conocidos para la formulación de

formas farmacéuticas sólidas. Estos son preferiblemente plastificantes, como polietilenglicol, adyuvantes que modifican la liberación de principio activo, como se indican a continuación, preferiblemente polímeros  
5 hidrofóbicos o hidrófilos, preferiblemente hidrófilos, muy en particular preferiblemente hipromelosa o hidroxipropilmetilcelulosa, y/o antioxidantes. Como antioxidantes se adecuan ácido ascórbico, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, sales del ácido  
10 ascórbico, monotioglicerol, ácido fosforoso, vitamina C, vitamina E y sus derivados, bisulfito de sodio, en particular preferiblemente butilhidroxitolueno (BHT) o butilhidroxianisol (BHA) y alfa-tocoferol.

El antioxidante se utiliza preferiblemente en  
15 cantidades de 0,01 a 10 % por peso, preferiblemente de 0,03 a 5 % por peso, en relación al peso total de la forma farmacéutica.

Además, para conseguir la resistencia a la rotura necesaria de la forma farmacéutica según la invención,  
20 aparte de los polímeros anteriormente mencionados, puede utilizarse adicionalmente al menos una cera (D) natural, semi-sintética o sintética con una resistencia a la rotura, medida según el método dado a conocer en la presente solicitud, de al menos 500 N, preferiblemente de 750 N. Se  
25 prefieren ceras con un punto de ablandamiento de al menos

60°C. Se prefieren especialmente la cera de carnauba y la cera de abejas. Se prefiere muy especialmente la cera de carnauba.

La cera de carnauba es una cera natural que se  
5 obtiene de las hojas de la palma de carnauba y presenta un punto de ablandamiento de 90°C como máximo. En el caso de uso adicional del componente de cera, éste se utiliza junto con al menos un polímero (C), preferiblemente con al menos un poli(óxido de etileno), en tales cantidades que la forma  
10 farmacéutica presenta una resistencia a la rotura de al menos 500 N, preferiblemente 750 N, medida según el método dado a conocer en la presente solicitud.

Las formas farmacéuticas según la invención destacan porque, debido a su dureza, no pueden pulverizarse  
15 con ayuda de los medios de trituración habituales como mortero y pistilo. De esta manera es prácticamente imposible un abuso por vía oral, parenteral, especialmente intravenosa o nasal. Sin embargo, para prevenir cualquier posible abuso de las formas farmacéuticas según la  
20 invención, las formas farmacéuticas según la invención pueden contener en una forma de realización preferida como adyuvantes (B) otros agentes que dificultan o impiden el abuso.

Así, la forma farmacéutica según la invención,  
25 protegida frente al abuso, puede presentar además del

principio activo a utilizar según la invención, al menos un polímero (C) y opcionalmente al menos una cera (D), también al menos uno de los siguientes componentes (a)-(e) que evitan el abuso como adyuvantes (8):

5                   (a) al menos una sustancia que irrita la cavidad nasal y/o faríngea,

                  (b) al menos un agente que aumenta la viscosidad que, con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, preferiblemente en forma de un extracto  
10 acuoso obtenido a partir de la forma farmacéutica, forma un gel que preferiblemente al introducirlo en otra cantidad de un líquido acuoso se sigue distinguiendo visualmente,

                  (c) al menos un antagonista opioide para el principio activo a utilizar,

15                   (d) al menos un emético,

                  (e) al menos un colorante como agente disuasorio,

                  (f) al menos una sustancia amarga.

                  Los componentes (a) a (f) son adecuados cualquiera de ellos de por sí como protección adicional de  
20 la forma farmacéutica según la invención frente al abuso. Así es adecuado el componente (a) preferiblemente para proteger frente al abuso por vía nasal, oral y/o parenteral, preferiblemente intravenosa, el componente (b) preferiblemente frente al abuso por vía parenteral, en  
25 particular preferiblemente por vía intravenosa y/o nasal,

el componente (c) preferiblemente frente al abuso por vía nasal y/o parenteral, en particular preferiblemente por vía intravenosa, el componente (d) preferiblemente frente al abuso por vía parenteral, en particular preferiblemente por vía intravenosa, y/u oral y/o nasal, el componente (e) como agente disuasorio visual frente al abuso por vía oral o parenteral y el componente (f) frente al abuso por vía oral o nasal. Mediante el uso conjunto de al menos uno de los componentes anteriormente mencionados se consigue dificultar de manera todavía más eficaz el abuso en el caso de las formas farmacéuticas según la invención.

En una forma de realización, la forma farmacéutica según la invención también puede presentar dos o varios de los componentes (a)-(f) en una combinación, preferiblemente en las combinaciones (a), (b) y opcionalmente (c) y/o (f) y/o (e) o bien (a), (b) y opcionalmente (d) y/o (f) y/o (e).

En otra forma de realización, la forma farmacéutica según la invención puede presentar todos los componentes (a)-(f). Si la forma farmacéutica según la invención comprende como protección adicional frente al abuso el componente (a), según la invención, se tienen en cuenta como sustancias que irritan la cavidad nasal y/o faríngea todas las sustancias que en el caso de la aplicación correspondiente a través de la cavidad nasal y/o

faríngea producen una reacción del organismo que o bien es tan desagradable para el fármaco dependiente que no quiere o puede continuar la aplicación, por ejemplo, un escozor, o bien contrarresta la absorción del principio activo de modo fisiológico, por ejemplo, mediante aumento de la secreción nasal o estornudos. Estas sustancias que irritan normalmente la cavidad nasal y/o faríngea también pueden producir en el caso de la aplicación por vía parenteral, especialmente intravenosa, una sensación muy desagradable hasta dolores insoportables, de modo que el fármaco dependiente no quiere o puede continuar por más tiempo la aplicación.

Sustancias especialmente adecuadas que irritan la cavidad nasal y/o faríngea son aquellas sustancias que producen un escozor, un picor, un estornudo, un aumento de la secreción o una combinación de al menos dos de estas irritaciones. El experto conoce las sustancias correspondientes y las cantidades a utilizar normalmente o estas pueden ser determinadas mediante ensayos preliminares.

La sustancia que irrita la cavidad nasal y/o faríngea del componente (a) se basa preferiblemente en una o varias sustancias o una o varias partes vegetales de al menos una droga de sustancia picante.

Las drogas de sustancias picantes



correspondientes son en sí conocidas para el experto y se describen, por ejemplo, en "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" del Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2a edición revisada, editorial Gustav Fischer, Stuttgart-New York, 1982, páginas 82 y siguientes. La descripción correspondiente se incorpora en el presente documento como referencia y se considera como parte de la divulgación.

Por unidad de dosificación se entiende una unidad de dosis separada o separable, como por ejemplo un comprimido o una cápsula.

Preferiblemente, a la forma farmacéutica según la invención puede añadirsele como componente (a) una o varias sustancias de al menos una droga de sustancia picante, seleccionada del grupo que consiste en *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma* c. *Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici fructus* (pimiento picante), *Capsici fructus acer* (pimienta de cayena), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri fructus* (pimienta), *Sinapis alba* (*Erucae*) *Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* y *Zingiberis Rhizoma*, seleccionándose en particular preferiblemente del grupo que consiste en *Capsici fructus* (pimiento picante), *Capsici Fructus acer* (pimienta de cayena) y *Piperis nigri fructus* (pimienta).

En el caso de las sustancias de las drogas de sustancias picantes se trata preferiblemente de compuestos de o-metoxi(metil)-fenol, compuesto de amidas ácidas, aceites de mostaza o compuestos de sulfuro o de compuestos  
5 derivados de estos.

Se prefiere especialmente al menos una sustancia de las drogas de sustancias picantes seleccionada del grupo que consiste en miristicina, elemicina, isoeugenol, o-asarona, safrol, gingeroles, xantorrizol, capsaicinoides,  
10 preferiblemente capsaicina, derivados de capsaicina, como N-vainillil-9E-octadecenamida, dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina, homocapsaicina, norcapsaicina, y nomorcapsaicina, piperina, preferiblemente trans-piperina, glucosinolatos, preferiblemente basados en aceites de  
15 mostaza no volátiles, en particular preferiblemente basados en aceite de p-hidroxibencil-mostaza, aceite de metilmercapto-mostaza o aceite de metilsulfonil-mostaza, y compuestos derivados de estas sustancias.

Preferiblemente, la forma farmacéutica según la  
20 invención también puede contener partes vegetales de las drogas de sustancias picantes correspondientes en una cantidad de desde el 0,01 hasta el 30 % por peso, en particular preferiblemente del 0,1 al 0,5 % por peso, en cada caso con respecto al peso total de la unidad de  
25 administración.

Si se utiliza una o varias sustancias de las drogas de sustancias picantes correspondientes, su cantidad en una unidad de administración según la invención es preferiblemente del 0,001 al 0,00 5 % por peso, con respecto al peso total de la unidad de administración.

Otra posibilidad para prevenir adicionalmente el abuso en el caso de la forma farmacéutica según la invención consiste en añadir al menos un agente que aumenta la viscosidad como otro componente (b) que impide el abuso a la forma farmacéutica, el cual en una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, preferiblemente en forma de un extracto acuoso obtenido a partir de la forma farmacéutica, forma un gel que prácticamente no pueda aplicarse sin riesgo y que preferiblemente, incluso al introducirlo en otra cantidad de un líquido acuoso, se sigue distinguiendo visualmente.

Una distinción visual en el sentido de la presente solicitud significa que el gel que contiene el principio activo formado con ayuda de una cantidad mínima necesaria de líquido acuoso, preferiblemente con ayuda de una aguja de inyección, permanece esencialmente insoluble y cohesivo en otra cantidad de líquido acuoso de 37°C y no puede dispersarse tan fácilmente que sea posible una aplicación parenteral, en particular intravenosa, sin riesgo. Preferiblemente, la duración de la distinción

visual es de al menos un minuto, preferiblemente de al menos 10 minutos.

El aumento de la viscosidad hasta gel hace que sea más difícil o incluso imposible su paso a través de la  
5 aguja o su inyectabilidad. Siempre que el gel pueda seguir distinguiéndose visualmente, significa que el gel obtenido al introducirlo en otra cantidad de líquido acuoso, por ejemplo, mediante inyección en sangre, permanece en primer lugar en forma de un hila generalmente cohesivo, que aunque  
10 se rompe en pequeños fragmentos mediante acciones mecánicas, sin embargo no puede dispersarse o incluso disolverse de modo que sea posible una aplicación por vía parenteral, especialmente intravenosa sin riesgo. En combinación con al menos otro componente (a), (d) a (f)  
15 presente, esto produce adicionalmente escozor desagradable, vómitos, mal sabor y/o disuasión visual.

Par tanto, una aplicación intravenosa de un gel correspondiente conduciría con una elevada probabilidad a la oclusión de los vasos, unida a daños graves para la  
20 salud del fármaco dependiente.

Para comprobar si un agente que aumenta la viscosidad es adecuado como componente (b) para su utilización en la forma farmacéutica según la invención, se mezcla el principio activo con el agente que aumenta la  
25 viscosidad y se suspende en 10 ml de agua a una temperatura

de 25°C. Si en este caso se forma un gel que cumple las condiciones anteriormente mencionadas, el correspondiente agente que aumenta la viscosidad es adecuado para evitar o impedir adicionalmente el abuso en el caso de las formas  
5 farmacéuticas según la invención.

Si se añade a la forma farmacéutica obtenida mediante el procedimiento según la invención el componente (b), se utilizan preferiblemente uno o varios agentes que aumentan la viscosidad, que se seleccionan del grupo que  
10 comprende celulosa microcristalina con el 11% por peso de carboximetilcelulosa sódica (Avicel® RC 591), carboximetilcelulosa sódica (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), ácido poliacrílico (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), harina de semilla de  
15 algarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® L1D/150, Cesagum® LN-1), pectinas, preferiblemente de frutas cítricas o manzanas (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), almidón de maíz de cera (C\*Gel 04201®), alginato de sodio (Frimulsion ALG (E401)®), harina de semilla de guar (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-  
20 75®), iota-carragenina (Frimulsion D021®), goma karaya, goma gellan (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galactomanano (Meyprogat 150 ®), harina de semilla de tara (Polygum 43/1®), alginato de propilenglicol (Protanal-Ester SD-LB®), hialuronato de sodio, tragacanto, goma de tara (Vidogum SP  
25 200®), polisacárido fermentado - goma welan (K1A96),

xantanos como goma xantano (Xantural 180®). Se prefieren especialmente los xantanos. Las denominaciones indicadas entre paréntesis son los nombres comerciales, bajo los cuales se ponen en el mercado los respectivos materiales.

- 5 En general, una cantidad del(de los) agente( s) que aumentan la viscosidad mencionado(s) de preferiblemente el 0,1 al 20% por peso, en particular preferiblemente 0,1 al 5% por peso, con respecto a la cantidad total de la forma farmacéutica es suficiente para cumplir las condiciones  
10 anteriormente mencionadas.

Los agentes que aumentan la viscosidad del componente (b), si están previstos, se encuentran en la forma farmacéutica según la invención preferiblemente en cantidades al menos 5 mg por unidad de administración, es  
15 decir, por unidad de dosis.

En una forma de realización especialmente preferida de la presente invención se utilizan como componente (b) aquellos agentes que aumentan la viscosidad, los cuales con la cantidad mínima necesaria de líquido  
20 acuoso preferiblemente mediante extracción de la forma farmacéutica forman un gel que incluye burbujas de aire. Los geles así obtenidos destacan por un aspecto turbio mediante el cual además se alerta visualmente al potencial fármaco dependiente y se le disuade de su aplicación por  
25 vía parenteral.

El componente (C) también puede servir opcionalmente como agente adicional que aumenta la viscosidad, el cual forma un gel con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso.

5 También es posible disponer de manera separada entre si espacialmente el componente que aumentan la viscosidad y los demás constituyentes de la forma farmacéutica según la invención.

Además, la forma farmacéutica según la invención  
10 puede presentar adicionalmente para prevenir y proteger frente al abuso el componente (c), concretamente uno o varios antagonistas del principio activo a utilizar, de modo que el antagonista esta dispuesto preferiblemente de manera separada espacialmente del resto de los  
15 constituyentes de la forma farmacéutica según la invención y no debe producir ningún efecto en el caso de un uso correcto.

El experto conoce antagonistas adecuados para evitar el abuso del principio activo utilizado y éstos  
20 pueden presentarse en la forma farmacéutica según la invención como tales o en forma de derivados correspondientes, especialmente ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos fisiológicamente compatibles correspondientes, especialmente en forma de sus sales o  
25 solvatos.

Como antagonista se utiliza preferiblemente una sustancia seleccionada del grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalida y nalmexoma, en cada caso opcionalmente en forma de un compuesto fisiológicamente compatible correspondiente, especialmente en forma de una base, una sal o solvato.

Preferiblemente, si se prevé la incorporación con el componente (c), los antagonistas correspondientes se utilizan en una cantidad de al menos 1 mg, en particular preferiblemente en una cantidad de desde 3 hasta 100 mg, muy en particular preferiblemente de desde 5 hasta 50 mg por forma de administración, es decir, por unidad de dosis.

Preferiblemente, la forma farmacéutica según la invención presenta el componente de antagonista en una dosificación terapéutica usual conocida por el experto, en particular preferiblemente en una cantidad por unidad de dosis que dobla o triplica la dosificación habitual.

Si la combinación para prevenir y proteger adicionalmente la forma farmacéutica según la invención frente al abuso comprende el componente (d), puede presentar al menos un emético, que se presente preferiblemente en una disposición separada espacialmente del resto de los componentes de la forma farmacéutica según la invención y que no debería producir ningún efecto en el organismo en el caso de un uso correcto.



El experto conoce los eméticos adecuados para evitar adicionalmente el abuso de la forma farmacéutica según la invención y éstos pueden presentarse en la forma farmacéutica según la invención como tales o en forma de  
5 derivados correspondientes, especialmente ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos fisiológicamente compatibles correspondientes, especialmente en forma de sus sales o solvatos.

Para la forma farmacéutica según la invención, se  
10 tiene en cuenta preferiblemente un emético basado en una o varias sustancias de *Ipecacuanhae radix* (raíz de ipecacuana), preferiblemente basado en la sustancia emetina, tal como se describe en "Pharmazeutische Biologie - Orogen und ihre Inhaltsstoffe" del Prof. Dr. Hildebert  
15 Wagner, 2a edición revisada, editorial Gustav Fischer, Stuttgart, New York 1982. La descripción bibliográfica correspondiente se incorpora en el presente documento como referencia y se considera parte de la divulgación.

Preferiblemente, la forma farmacéutica según la  
20 invención puede presentar como componente (d) el emético emetina, preferiblemente en una cantidad de al menos 3 mg, en particular preferiblemente de al menos 10 mg y muy en particular preferiblemente en una cantidad de al menos 20 mg por forma farmacéutica, es decir, unidad de dosis.

25 Asimismo, como emético puede utilizarse

preferiblemente apomorfina como protección adicional frente al abuso, preferiblemente en una cantidad preferiblemente de al menos 3 mg, en particular preferiblemente de al menos 5 mg y muy en particular preferiblemente de al menos 7 mg por unidad de dosis. Si la forma farmacéutica según la invención contiene el componente (e) como adyuvante adicional para evitar el abuso, entonces usando un colorante de este tipo, especialmente al intentar extraer el principio activo para una aplicación por vía parenteral, preferiblemente intravenosa, se producirá una coloración intensa de una disolución acuosa correspondiente que puede conducir a disuadir al fármaco dependiente en potencia. También el abuso por vía oral, que se realiza normalmente mediante una extracción acuosa del principio activo, puede evitarse por medio de esta coloración. Colorantes adecuados, así como las cantidades requeridas para el efecto disuasorio necesario deben tomarse del documento WO 03/015531, de modo que la descripción correspondiente debe ser considerada parte de la presente divulgación y se incorpora en el presente documento como referencia.

Si la forma farmacéutica según la invención contiene como adyuvante adicional que evita el abuso el componente (f), entonces mediante esta adición de al menos una sustancia amarga, a través del empeoramiento de sabor

de la forma farmacéutica que aparece con ella, se evita adicionalmente el abuso por vía oral y/o nasal. Sustancias amargas adecuadas, así como las cantidades eficaces para el uso deben tomarse del documento *US-2003/0064099*, cuya divulgación correspondiente debe ser considerada como divulgación de la presente solicitud y se incorpora en el presente documento como referencia. Preferiblemente, como sustancias amargas son adecuados aceites aromáticos, preferiblemente esencia de menta, esencia de eucalipto, esencia de almendra amarga, mentol, aromas frutales, preferiblemente sustancias aromáticas de limones, naranjas, limas, pomelo o mezclas de los mismos, y/o benzoato de denatonio (Bitrex ®). Se utiliza en particular preferiblemente benzoato de denatonio.

Para garantizar una administración (única diaria, la forma farmacéutica según la invención presenta el principio activo al menos en parte en forma de liberación sostenida, de modo que la liberación sostenida del principio activo puede conseguirse con ayuda de materiales y procedimientos habituales, conocidos para el experto, por ejemplo, mediante integración del principio activo en una matriz de liberación sostenida o mediante la aplicación de uno o varios recubrimientos de liberación sostenida. Pero la liberación del principio activo debe controlarse de manera que las condiciones anteriormente mencionadas se

cumplan en cada caso, por ejemplo, que en el caso de una aplicación correcta de la forma farmacéutica el principio activo se libere de manera prácticamente completa, antes de que el componente (c) y/o (d) opcionalmente presentes  
5 puedan desarrollar un efecto perjudicial. Especialmente, la liberación del principio activo debe garantizar un efecto analgésico durante al menos 24 horas.

Si la liberación del principio activo a partir de la forma farmacéutica según la invención se controla con  
10 ayuda de al menos un recubrimiento de liberación sostenida, el recubrimiento de liberación sostenida puede componerse de materiales habituales, conocidos para el experto.

En una forma de realización preferida de las formas farmacéuticas según la invención, el recubrimiento  
15 de liberación sostenida se basa preferiblemente en un polímero insoluble en agua, sintético y/o natural, opcionalmente modificado o en una cera natural, semi-sintética o sintética o en una grasa o un alcohol graso o en una mezcla de al menos dos de los componentes  
20 anteriormente mencionados.

Para la producción de un recubrimiento de liberación sostenida se utilizan como polímeros insolubles en agua preferiblemente poli(met)acrilato, de manera especialmente preferida poli(alquil-(C<sub>1-4</sub>)-(met)acrilato),  
25 poli(dialquil-(C<sub>1-4</sub>)-aminoalquil(C<sub>1-4</sub>)-(met)acrilato) y/o sus

copolímeros, muy en particular preferiblemente copolímeros de etilacrilato y metilmetacrilato con una relación molar de los monómeros de 2:1 (Eudragit NE30D®), copolímeros de etilacrilato, metilmetacrilato y cloruro de trimetilamonio metilmetacrilato con una relación molar de los monómeros de 1:2:0.1 (Eudragit RS®), copolímeros de etilacrilato, metilmetacrilato y cloruro de trimetilamonio metilmetacrilato con una relación molar de los monómeros de 1:2:0.2 (Eudragit RL®) o una mezcla de al menos dos de estos copolímeros anteriormente mencionados. Estos materiales de recubrimiento pueden obtenerse en el mercado como dispersiones de látex acuosas al 30% por peso, es decir, como Eudragit RS30D®, Eudragit NE30D® o Eudragit RL30D® y también se utilizan como tales como material de recubrimiento.

Igualmente, como polímeros insolubles en agua para la producción de un recubrimiento de liberación sostenida de las formas farmacéuticas según la invención pueden utilizarse preferiblemente poli(acetato de vinilo) opcionalmente en combinación con otros adyuvantes. Estos pueden obtenerse en el mercado como dispersión acuosa que contiene 27% por peso de poli(acetato de vinilo), 2,5% por peso de povidona y 0,3 % por peso de laurilsulfato de sodio (Kollicoat SR 30 D®).

En otra forma de realización preferida, los

recubrimientos de liberación sostenida de la forma farmacéutica según la invención se basan en derivados de celulosa insolubles en agua, preferiblemente alquilcelulosas, como por ejemplo etilcelulosa o ésteres de  
5 celulosa, como por ejemplo acetato de celulosa. Los recubrimientos de etilcelulosa o de acetato de celulosa se aplican preferiblemente a partir de dispersión acuosa de pseudo látex. Las dispersiones acuosas de pseudo látex de etilcelulosa se ponen en el mercado como dispersiones al  
10 30% por peso (Aquacoat®) o como dispersiones al 25% por peso (Surelease®).

Si el recubrimiento de liberación sostenida se basa en un polímero insoluble en agua, natural y/o sintético, opcionalmente modificado, la dispersión de  
15 recubrimiento o disolución puede presentar, además del polímero correspondiente, un plastificante habitual fisiológicamente compatible, conocido para el experto, para disminuir la temperatura mínima de formación de película.

Plastificantes adecuados son, por ejemplo,  
20 diésteres lipófilos de un ácido dicarboxílico alifático o aromático con C<sub>6</sub>-C<sub>40</sub> y un alcohol alifático con C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, como por ejemplo ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo o sebacato de dietilo, ésteres hidrófilos o lipófilos del ácido cítrico, como por ejemplo,  
25 citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de

acetiltributilo o citrato de acetiltriethyl, polietilenglicoles, propilenglicol, ésteres de la glicerina, como por ejemplo triacetina, Myvacet® (mono y diglicéridos acetilados, de C23H44O5 o C25H47O7),  
5 triglicéridos de cadena media (Miglyol®), ácido oleico o mezclas de al menos dos de los plastificantes mencionados.

Preferiblemente, las dispersiones acuosas de Eudragit RS® y opcionalmente Eudragit RL® contienen citrato de triethyl.

10 Preferiblemente, un recubrimiento de liberación sostenida de la forma farmacéutica según la invención contiene plastificante en cantidades de desde el hasta el 50 % por peso, en particular preferiblemente del 10 al 40 % por peso y muy en particular preferiblemente del 10 al 30 %  
15 por peso, con respecto a la cantidad del polímero utilizado. En casos individuales, por ejemplo para acetato de celulosa, también pueden utilizarse cantidades mayores de plastificantes.

Además, un recubrimiento de liberación sostenida  
20 puede presentar otros adyuvantes habituales, conocidos para el experto, como por ejemplo, lubricantes, preferiblemente talco o monoestearato de glicerina, pigmentos colorantes, preferiblemente óxido de hierro o dióxido de titanio o tensioactivos, como por ejemplo, Tween 80®.

25 El perfil de liberación del principio activo

puede ajustarse además mediante posibilidades habituales, conocidas para el experto, como por ejemplo, mediante el grosor del recubrimiento o usando otros adyuvantes como constituyentes del recubrimiento. Adyuvantes adecuados son, 5 par ejemplo, formadores de poros hidrófilos o dependientes del pH, como por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, acetato-ftalato de celulosa, acetato-succinato de hipromelosa, lactosa, polietilenglicol o manitol o polímeros solubles en agua, como por ejemplo, 10 polivinilpirrolidona o celulosas solubles en agua, preferiblemente hipromelosa o hidroxipropilcelulosa.

Para la liberación del principio activo a utilizar, las formas farmacéuticas según la invención pueden presentar adicionalmente también un recubrimiento 15 resistente a los jugos gástricos, que se disuelve en función del pH. Mediante este recubrimiento puede conseguirse que las formas farmacéuticas según la invención pasen el tracto gástrico de manera no disuelta y el principio activo se libere sólo en el tracto intestinal.

20 El recubrimiento resistente a los jugos gástricos se basa preferiblemente en copolímeros de ácido metacrílico I alquilmetacrilato, preferiblemente metacrilato de metilo, como copolímeros de ácido metacrílico o metacrilato de etileno con una relación molar de los monómeros respectivos 25 de 1:1 a 1:2 como Eudragit L®, Eudragit S®, Eudragit L30D-



55③.

Un recubrimiento de liberación sostenida puede aplicarse según procedimientos habituales, conocidos para el experto, como por ejemplo, mediante pulverización de disoluciones, dispersiones o suspensiones, mediante procedimientos de fusión o mediante procedimientos de pulverización en seco. Las disoluciones, dispersiones o suspensiones pueden utilizarse en forma de disoluciones o dispersiones acuosas u orgánicas. En este sentido, se utilizan preferiblemente las dispersiones acuosas. Como disolventes orgánicos pueden emplearse alcoholes, por ejemplo, etanol o isopropanol, cetonas, como por ejemplo, acetona, ésteres, por ejemplo, acetato de etilo, utilizándose preferiblemente alcoholes y cetonas. Los procedimientos de recubrimiento se conocen a partir del estado de la técnica, por ejemplo, H. Sucker, editorial Georg Thieme, 1991, páginas 347 y siguientes. Se incorporan en el presente documento como referencia y se consideran por ello parte de la divulgación.

Si la forma farmacéutica según la invención se presenta en forma multiparticulada, el recubrimiento de liberación sostenida se aplica preferiblemente de manera que las formas multiparticuladas que contienen el principio activo se recubran tras su preparación con ayuda del procedimiento de lecho fluidizado tras su producción con

los polímeros correspondientes y opcionalmente otros adyuvantes a partir de medios acuosos y/u orgánicos, preferiblemente medios acuosos, y se seque el recubrimiento, preferiblemente de manera simultanea, a las  
5 temperaturas habituales en el lecho fluidizado.

Preferiblemente, el secado de un recubrimiento a base de poli(met)acrilato tiene lugar a temperaturas en el intervalo de desde 30 hasta 50°C, en particular preferiblemente de desde 35 hasta 45°C. Para recubrimientos  
10 basados en celulosa, como par ejemplo, etilcelulosa, el secado tiene lugar preferiblemente a una temperatura en el intervalo de desde 50 hasta 80°C, en particular preferiblemente en el intervalo de desde 55 hasta 65°C. Cuando sea necesario, tras el secado puede acoplarse una  
15 atemperación para obtener un perfil de liberación estable.

La liberación sostenida del principio activo desde la forma farmacéutica según la invención puede conseguirse también mediante integración del principio activo en una matriz de Liberación sostenida.

20 Como materiales para una matriz de liberación sostenida pueden emplearse preferiblemente polímeros hidrófilos, fisiológicamente compatibles, preferiblemente éteres de celulosa, ésteres de celulosa y/o resinas acrílicas. Se utilizan en particular preferiblemente  
25 etilcelulosa, metilcelulosa, hipromelosa,

hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ácido poli(met)acrílico y/o sus derivados, como sus sales, amidas o ésteres.

Si se emplean compuestos hidrófobos como matriz de liberación sostenida, pueden utilizarse polímeros hidrófobos, ceras, grasas, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes grasos o ésteres o éteres correspondientes o sus mezclas. Se utilizan en particular preferiblemente como compuestos hidrófobos, mono o diglicéridos de ácidos grasos  $C_{12}$ - $C_{30}$  y/o alcoholes grasos  $C_{12}$ - $C_{30}$  y/o ceras o sus mezclas.

También es posible utilizar mezclas de los materiales de matriz hidrófilos o hidrófobos anteriormente mencionados.

Preferiblemente, el componente (b) como agente que aumenta la viscosidad también puede servir como material para una matriz de liberación sostenida, cuando la estructura de la forma farmacéutica según la invención 10 permita.

Además, el componente (C) y el componente (D) opcionalmente presente, que sirven para lograr la resistencia a la rotura necesaria según la invención de al menos 500 N, preferiblemente 750 N, también pueden servir opcionalmente como materiales de matriz de liberación sostenida adicionales.

El experto conoce los compuestos de liberación

sostenida correspondientes y los procedimientos para retardar la liberación de las formas farmacéuticas según la invención, así como para la aplicación de recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, por ejemplo a partir de

5 "Coated Pharmaceutical Dosage Forms Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" de Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, la edición, 1998, Medpharm Scientific Publishers. La descripción

10 bibliográfica correspondiente se incorpora en el presente documento como referencia y se considera como parte de la divulgación.

Las formas farmacéuticas según la invención se adecuan para la toma oral, vaginal o rectal,

15 preferiblemente oral una vez al día en humanos y animales.

La forma farmacéutica según la invención puede presentarse en forma multiparticulada, preferiblemente en forma de microcomprimidos, microgránulos, granulados, esferas, perlas o gránulos, opcionalmente introducidas en

20 cápsulas o comprimidas para obtener comprimidos. Preferiblemente, las formas multiparticuladas presentan un tamaño o distribución de tamaños en el intervalo de desde 0,1 hasta 3 mm, en particular preferiblemente en el intervalo de desde 0,5 hasta 2 mm. En función de la forma

25 farmacéutica deseada, también se utilizan opcionalmente

también los adyuvantes (B) habituales para la formulación de la forma farmacéutica.

En una forma de realización especialmente preferida, la forma farmacéutica según la invención se encuentra en forma de un comprimido, una cápsula o en forma de un sistema terapéutico oral osmótico (OROS, "Oral Release Osmotic System"), preferiblemente cuando está presente al menos todavía otro componente (a) - (f) que impide el abuso.

La forma farmacéutica sólida, protegida frente al abuso según la invención se prepara preferiblemente mezclando los componentes (A), (C) Y opcionalmente (0), opcionalmente al menos uno de los componentes (a) - (f) adicionales, que impiden el abuso, y opcionalmente los otros adyuvantes (B), como preferiblemente los compuestos de matriz de liberación sostenida (de manera que, en caso necesario, los componentes (a)-(f) se mezclan separadamente con los componentes (C) y opcionalmente (0)), y la(s) mezcla(s) resultante(s) se moldea(n) bajo la acción de una fuerza opcionalmente tras una granulación para obtener la forma farmacéutica con acción de calor previa o simultanea.

La granulación puede llevarse a cabo según un procedimiento de fusión o según una granulación húmeda.

Esta(s) mezcla(s) de los componentes de la forma farmacéutica según la invención puede(n) tener lugar en un

aparato de mezclado conocido para el experto. El aparato de mezclado puede ser, por ejemplo, una mezcladora de rodillos, mezcladora con agitación, mezcladora-cortadora o mezcladora forzada.

5                   La(s) mezcla(s) resultante(s) se moldea(n) preferiblemente de manera directa bajo la acción de una fuerza para obtener la forma farmacéutica según la invención con acción de calor previa y/o simultánea. Por ejemplo, la mezcla puede moldearse mediante compresión  
10 directa para obtener comprimidos. En el caso de una compresión directa con acción de calor simultánea, las herramientas para preparar comprimidos, es decir, el molde superior, el molde inferior y el troquel, se calientan brevemente al menos hasta la temperatura de ablandamiento  
15 del polímero (C) y al mismo tiempo se prensa. En el caso de una compresión directa con acción de calor previa, el producto a prensar se calienta directamente antes de la compresión hasta al menos la temperatura de ablandamiento del componente (C) y a continuación se prensa.

20                   La(s) mezcla(s) resultante(s) de los componentes (A), (C), opcionalmente (D), los componentes (a) - (f) opcionalmente presentes y opcionalmente otros adyuvantes (B), especialmente los compuestos de matriz de liberación sostenida, también puede(n) ser granulados en primer lugar  
25 y a continuación ser moldeados bajo la acción de una fuerza

para dar la forma farmacéutica según la invención con acción de calor previa o simultanea. También es posible moldear la mezcla resultante que contiene el principio activo y/o una o varias de sus sales (A) farmacéuticamente  
5 aceptables, así como opcionalmente adyuvantes (B) fisiológicamente compatibles como los componentes (a) a (f) y opcionalmente los compuestos de matriz de liberación sostenida y al menos un polímero (C) sintético o natural y opcionalmente una cera (0), bajo la acción de una fuerza  
10 para moldear la forma farmacéutica, opcionalmente aislar los productos moldeados y opcionalmente separarlos respectivamente por tamaños y después de o durante un calentamiento hasta al menos el punto de ablandamiento del componente (C) dejarlos bajo la acción de una fuerza, hasta  
15 que los productos moldeados presenten una resistencia a la rotura de al menos 500 N, preferiblemente de al menos 750 N, opcionalmente dotar de un recubrimiento, opcionalmente de una cubierta de liberación sostenida y opcionalmente mezclar de nuevo todos los productos moldeados. Una forma  
20 de proceder tal es también objeto de la solicitud de patente internacional PCT/EP2004/014679, cuya divulgación correspondiente se incorpora en el presente documento como referencia y por lo tanto se considera como parte de la divulgación de la presente solicitud. Para el experto es  
25 conocido que en ese caso a través de la utilización de

antioxidantes se puede renunciar opcionalmente al mantenimiento de una atmósfera inerte durante el proceso de preparación(?).

Aparte de eso, el calentamiento necesario de la  
 5 mezcla y/o de los productos moldeados antes o durante la necesaria acción de una fuente para alcanzar la resistencia a la rotura según la función o bien una dureza de al

10

internacional PCT/PT9005/004225 y se incorpora en el presente documento para el desarrollo de divulgación de la presente invención.

Si los componentes (c) y/o (d) y/o (f) están  
 15 presentes en la forma farmacéutica según la invención, debe tenerse en cuenta que estén formulados de tal manera o dosificados en cantidades tan pequeñas que, en el caso de la aplicación correcta de la forma farmacéutica, no puedan desarrollar prácticamente ningún efecto perjudicial para el  
 20 paciente o para la eficacia del principio activo.

Si la forma farmacéutica según la invención contiene el componente (d) y/o (f), la dosificación se elige de tal manera que, en el caso de una aplicación oral correcta, no se produzca ningún efecto negativo. Sin  
 25 embargo, si la dosificación prevista de la forma



farmacéutica se supera por descuido, especialmente en el caso de niños, o en caso de abuso, se producen malestar y/o nauseas y/o sabor desagradable. El experto puede determinar fácilmente mediante ensayos preliminares sencillos la  
5 cantidad respectiva del componente (d) y/o (f) que el paciente todavía tolera en el caso de la aplicación oral correcta.

Aparte de la práctica imposibilidad para pulverizar la forma farmacéutica según la invención, si  
10 para proteger a la forma farmacéutica se dispone que contenga los componentes (c) y/o (d) y/o (f), estos componentes deberían utilizarse en una dosificación tan alta que, en el caso de una aplicación abusiva de la forma farmacéutica, desencadenen un efecto negativo intenso al  
15 fármaco dependiente. Esto se consigue preferiblemente mediante una separación espacial al menos del principio activo a utilizar de los componentes (c) y/o (d) y/o (f), de modo que preferiblemente el principio activo se encuentre en al menos una subunidad (X) y los componentes  
20 (c) y/o (d) y/o (f) en al menos una subunidad (Y) y de modo que los componentes (c), (d) y (f) no desarrollen su acción durante la toma y/o en el organismo, en el caso de una aplicación correcta de la forma farmacéutica, y el resto de los componentes de la formulación, especialmente los  
25 componentes (C) y opcionalmente (0), sean idénticos.

Si la forma farmacéutica según la invención presenta al menos 2 de los componentes (c) y (d) o (f), éstos pueden encontrarse respectivamente en las mismas o en diferentes subunidades (Y). Preferiblemente, si están  
5 presentes, todos los componentes (c) y (d) Y(f) se encuentran en una y la misma subunidad (Y).

En el caso de una separación espacial en subunidad( es) (X) y subunidad( es) (Y) y con independencia de la disposición de estas subunidades en la forma  
10 farmacéutica, una subunidad (X) contiene el principio activo en forma de liberación sostenida, de modo que está garantizada una administración única diaria en una liberación controlada.

Subunidades en el sentido de la presente  
15 invención son formulaciones sólidas que contienen en cada caso, además de los adyuvantes habituales, conocidos para el experto, el principio activo, al menos un polímero (C), opcionalmente una cera (D) y opcionalmente al menos uno de los componentes (a) y/o (b) y/o (e) opcionalmente presentes  
20 o bien en cada caso al menos un polímero (C) y el(los) antagonista(s) y/o el emético (los eméticos) y/o el componente (e) y/o el componente (f) y opcionalmente al menos uno de los componentes (a) y/o (b) opcionalmente presentes, así como opcionalmente los compuestos de matriz  
25 de Liberación sostenida. En este sentido, debe tenerse en

cuenta que cada una de las subunidades se formula según el procedimiento anteriormente indicado.

Una ventaja esencial de la formulación separada del principio activo a utilizar de los componentes (c) y/o (d) y/o (f) en subunidades (X) e (Y) de la forma farmacéutica según la invención consiste en que, en el caso de su aplicación correcta, los componentes (c) y/o (d) y/o (f) prácticamente no se liberan durante la toma y/o en el organismo o sólo se liberan en cantidades tan pequeñas que no desarrollan ningún efecto perjudicial para el paciente o para los resultados del tratamiento, o que durante el paso a través del organismo del paciente sólo se liberan en aquellos lugares de liberación en los que no se da una absorción suficiente para producir efecto.

Preferiblemente, en el caso de una aplicación correcta de la forma farmacéutica, los componentes (c) y/o (d) y/o (f) prácticamente no se liberan en el organismo del paciente o el paciente no los percibe.

El experto comprende que estas condiciones anteriormente mencionadas pueden variar en función de los componentes (c), (d) y/o (f) utilizados respectivamente, así como de la formulación de las subunidades o bien de la forma farmacéutica. La formulación óptima para la respectiva forma farmacéutica puede determinarse mediante ensayos preliminares sencillos. Es decisivo que las

subunidades respectivas contengan el polímero (C) y opcionalmente (D) y se formulen de la manera indicada.

Si el fármaco dependiente consigue, contra todo pronóstico, triturar una forma farmacéutica de este tipo  
5 que presente los componentes (c) y/o (e) y/o (d) y/o (f) en subunidades (Y) y obtener un polvo que debe extraerse con un agente de extracción adecuado, con la finalidad de la toma abusiva del principio activo, se obtiene además del principio activo, también los respectivos componentes (c)  
10 y/o (e) y/o (f) y/o (d) en una forma en la que no pueden separarse fácilmente del principio activo, de modo que durante la aplicación de la forma farmacéutica manipulada, especialmente en el caso de administración por vía oral y/o parenteral, desarrolla su efecto ya durante la toma y/o en  
15 el organismo y produce adicionalmente un efecto negativo correspondiente a los componentes (c) y/o (d) y/o (f) en el fármaco dependiente o le disuade de intentar extraer el principio activo mediante la coloración y así impide el abuso de la forma farmacéutica.

20 La formulación de una forma farmacéutica según la invención en la que se ha llevado a cabo una separación espacial del principio activo de los componentes (c), (d) y/o (e), preferiblemente mediante formulación en diferentes subunidades, puede tener lugar de diversas maneras,  
25 pudiendo encontrarse las subunidades correspondientes en la

forma farmacéutica según la invención, respectivamente, en cualquier disposición espacial unas con respecto a las otras, siempre que se cumplan las condiciones anteriormente mencionadas para la liberación de los componentes (c) y/o  
5 (d) por un lado y para la liberación del principio activo, concretamente una liberación controlada para una administración única diaria, por otro lado.

El experto comprende que el(los) componente(s) (a) y/o (b) opcionalmente también presentes pueden  
10 formularse en la forma farmacéutica según la invención, preferiblemente tanto en las subunidades (X) e (Y) respectivas, como también en forma de subunidades (Y') independientes correspondientes a las subunidades (X) e (Y), siempre que no se afecte a la protección de la forma  
15 farmacéutica frente al abuso, ni la liberación del principio activo durante 24 horas par el tipo de formulación en el caso de la aplicación correcta, y el polímero (C) se formule de manera conjunta y la formulación se lleve a cabo según el procedimiento anteriormente  
20 indicado.

En una forma de realización preferida de la forma farmacéutica según la invención, las subunidades (X) e (Y) se encuentran en forma multiparticulada, prefiriéndose los microcomprimidos, micro cápsulas, microgránulos,  
25 granulados, esferas, perlas o gránulos (pellets), y

eligiendo la misma forma, es decir, configuración, tanto para la subunidad (X) como la (Y), para que no sea posible una separación de las subunidades (X) de las (Y) mediante selección mecánica. Preferiblemente, las formas  
5 multiparticuladas presentan un tamaño en el intervalo de desde 0,1 hasta 3 mm, preferiblemente de 0,5 a 2 mm.

Las subunidades (X) e (Y) en forma multiparticulada también pueden preferiblemente ser introducidas en una cápsula o ser prensadas para obtener un  
10 comprimido, de modo que las formulaciones finales respectivas se lleven a cabo de tal modo que las subunidades (X) e (Y) también se mantengan intactas en la formafarmacéutica resultante.

Las subunidades (X) y/o (Y) multiparticuladas  
15 respectivas con idéntica conformación tampoco deberían distinguirse visualmente entre sí, para que el fármaco dependiente no pueda separarlas mediante simple selección. Esto puede garantizarse por ejemplo mediante la aplicación de recubrimientos idénticos que pueden ejercer además de  
20 esta función de igualación, también otras funciones, como por ejemplo, la liberación sostenida del principio activo o un acabado resistente a los jugos gástricos y/o un enmascaramiento del sabor de las subunidades respectivas.

En otra forma de realización preferida de la  
25 presente invención, las subunidades (X) e (Y) están

dispuestos respectivamente en forma de capas.

Preferiblemente, para esto, las subunidades (X) e (Y) en forma de capas en la forma farmacéutica según la invención están dispuestas verticalmente u horizontalmente la una con respecto a la otra, pudiendo encontrarse en cada caso también una o varias subunidades (X) en forma de capas y una o varias subunidades (Y) en forma de capas en la forma farmacéutica, de modo que además de las series de capas (X)-(Y) o (X)-(Y)-(X) preferidas, también entra en consideración cualquier otra serie de capas, opcionalmente en combinación con capas que contienen los componentes (a) y/o (b).

Igualmente se prefiere una forma farmacéutica según la invención en la que la subunidad (Y) constituye un núcleo que esta recubierto completamente por la subunidad (X) de liberación sostenida, pudiendo estar presente entre estas capas una capa de separación (Z). Una estructura correspondiente es adecuada preferiblemente también para las formas multiparticuladas anteriormente mencionadas, de modo que entonces ambas subunidades (X) e (Y), así como una capa de separación (Z) opcionalmente presente, que debe cumplir los requisitos de dureza según la invención, se formulan en una y la misma forma multiparticulada.

En otra forma de realización preferida de la forma farmacéutica según la invención, la subunidad (X)

constituye un núcleo que esta recubierto por la subunidad (Y), de modo que esta última presente al menos un conducto que conduce desde el núcleo hasta la superficie de la forma farmacéutica.

5                   Entre una capa de la subunidad (X) y una capa de la subunidad (Y), la forma farmacéutica según la invención puede presentar, respectivamente, una o varias, preferiblemente una capa de separación (Z), opcionalmente expansible, para la separación espacial de la subunidad (X)  
10 de (Y).

                  Si la forma farmacéutica según la invención presenta las subunidades (X) e (Y) en forma de capa, así como una capa de separación (Z) opcionalmente presente, en, al menos parcialmente, una disposición vertical u  
15 horizontal está presente preferiblemente en forma de un comprimido, un producto de coextrusión o un producto de laminación.

                  En este caso, en una forma de realización especialmente preferida, puede estar recubierta  
20 completamente la superficie libre de la subunidad (Y), y opcionalmente al menos una parte de la superficie libre de la(s) subunidad( es) (X), y opcionalmente al menos una parte de la superficie libre de la(s) capa(s) de separación (Z) opcionalmente presente(s), con al menos una capa  
25 barrera (Z') que impide la liberación del componente (c)



y/o (e) y/o (d) y/o (f). La capa barrera (Z') también debe cumplir los requisitos de dureza según la invención.

Igualmente se prefiere especialmente una forma de realización de la forma farmacéutica según la invención que  
5 presenta una disposición vertical u horizontal de las capas de las subunidades (X) e (Y) y al menos una capa de empuje ("push") (p) dispuesta entre ellas, así como opcionalmente una capa de separación (Z), en la que todas las superficies libres de la estructura en capas compuesta por las  
10 subunidades (X) e (Y), la capa "push" y la capa de separación (Z) opcionalmente presente, están equipadas con un recubrimiento (E) semipermeable, que es permeable para un medio de liberación, es decir, normalmente un líquido fisiológico, y esencialmente impermeable para el principio  
15 activo y para el componente (c) y/o (d) y/o (f) y de modo que este recubrimiento (E) en la zona de la subunidad (X) presenta al menos una abertura para la liberación del principio activo.

El experto conoce una forma farmacéutica  
20 correspondiente, por ejemplo, con la denominación de sistema terapéutico oral osmótico (OROS), así como materiales y procedimientos adecuados para su producción, entre otros, a partir de los documentos US 4.612.008, US 4.765.989 Y US 4.783.337. La descripción correspondiente se  
25 incorpora en el presente documento como referencia y se

considera parte de la divulgación.

A partir del estado de la técnica, el experto conoce igualmente una forma farmacéutica osmótica que contiene un opioide analgésico y un colorante como agente  
5 disuasorio (WO 03/015531). Preferiblemente, el núcleo del comprimido se compone de dos capas, una capa que contiene opioides y una capa "push", de modo que la capa "push" contiene el colorante como agente disuasorio. La descripción correspondiente se incorpora en el presente  
10 documento como referencia y se considera como parte de la divulgación.

En otra forma de realización preferida, la subunidad (X) de la forma farmacéutica según la invención tiene la forma de un comprimido, cuya banda lateral y  
15 opcionalmente una de las caras esta cubierta con una capa barrera (Z') que contiene el componente (c) y/o (d) y/o (f).

El experto comprende que los adyuvantes, utilizados en cada caso en la formulación de la forma  
20 farmacéutica según la invención, de la(s) subunidad(es) (X) y/o (Y), así como opcionalmente de la(s) capa(s) de separación (Z) presentes y/o de la(s) capa(s) barrera (Z') varían en función de su disposición en la forma farmacéutica según la invención, del tipo de aplicación,  
25 así como en función del principio activo presente, o bien

de los componentes (a) y/o (b) y/o (e) opcionalmente presentes y del componente (c) y/o (d) y/o (f), manteniendo la liberación del principio activo durante 24 horas. El experto conoce los materiales que disponen de las  
5 propiedades requeridas en cada caso.

Si la Liberación del componente (c) y/o (d) y/o (f) a partir de la subunidad (Y) de la forma farmacéutica según la invención se impide con ayuda de un recubrimiento, preferiblemente una capa barrera, la subunidad puede  
10 componerse de materiales habituales, conocidos para el experto, siempre que contenga al menos un polímero (C) y opcionalmente el componente (D) para cumplir la condición de dureza de la forma farmacéutica según la invención.

Si no está prevista una capa barrera (Z')  
15 correspondiente para impedir la liberación del componente (c) y/o (d) y/o (f), los materiales de las subunidades deben elegirse de modo que se descarte prácticamente una liberación del respectivo componente (c) y/o (d) a partir de la subunidad (Y).

20 Para ello, pueden utilizarse preferiblemente los materiales enumerados a continuación, que también son adecuados para la formación de la capa barrera.

Materiales preferidos son aquellos que se seleccionan del grupo que comprende alquilcelulosas,  
25 hidroxialquilcelulosas, glucanos, escleroglucanos, mananos,

xantanos, copolímeros de poli[bis(p-carboxifenoxi)propano y ácido sebácico], preferiblemente en una relación molar de 20:80 (puesto en el mercado bajo la denominación Polifeprosan 20<sup>®</sup>), carboximetilcelulosas, éteres de  
5 celulosa, ésteres de celulosa, nitrocelulosas, polímeros basados en ácido (met)acrílico, así como sus ésteres, poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenglicoles, óxidos de polialquileno, tereftalatos de polialquileno, poli(alcoholes vinílicos), poli(vinil  
10 éter), poli(éster vinílico), polivinilos halogenados, poliglicólidos, polisiloxanos, así como poliuretanos y sus copolímeros o mezclas.

Materiales especialmente adecuados pueden seleccionarse del grupo que comprende metilcelulosa,  
15 etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, hidroxibutilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (de peso molecular bajo, medio o alto), acetato-propionato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa,  
20 carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa, sulfato de celulosa sódico, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato  
25 de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de

metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), polietileno, polietileno de baja densidad, polietileno de elevada densidad, polipropileno, polietilenglicol, óxido de polietileno, tereftalato de polietileno, poli(alcohol 5 vinílico), poli(vinil isobutil éter), poli(acetato de vinilo) y 5 poli(cloruro de vinilo).

Copolímeros especialmente adecuados pueden seleccionarse del grupo que comprende copolímeros de metacrilato de butilo y metacrilato de isobutilo, 10 copolímeros de metil vinil éter y ácido maleico con elevado peso molecular, copolímeros de metil vinil éter y éster monoetílico de ácido maleico, copolímeros de metil vinil éter y anhídrido de ácido maleico, así como copolímeros de alcohol vinílico y acetato de vinilo. 15

Otros materiales adecuados para formular la capa barrera son almidones, policaprolactona rellena (W098/20073), poliéster amidas alifáticas (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP o 820 698 A1), poliéster uretanos 20 alifáticos y aromáticos (DE 15 19822979), poli(alcanoatos de hidroxilo), especialmente poli(butirato de hidroxilo), poli(valeriato de hidroxilo), caseína (DE 4 309 528), polilactidas y copolilactidas (EP 0 980 894 A1). Las descripciones correspondientes se incorporan en el presente 25 documento como referencia y se consideran parte de la

divulgación.

Opcionalmente, los materiales anteriormente mencionados pueden mezclarse con otros adyuvantes habituales, conocidos para el experto, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en monoestearato de glicerilo, derivados de triglicéridos semi-sintéticos, glicéridos semi-sintéticos, aceite de ricino hidrogenado, palmito estearato de glicerilo, behenato de glicerilo, polivinilpirrolidona, gelatina, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de sodio, talco, benzoato de sodio, ácido bórico y sílice coloidal, ácidos grasos, triglicéridos sustituidos, glicéridos, polioxialquilen-glicoles y sus derivados.

Si la forma farmacéutica según la invención presenta una capa de separación (Z'), ésta puede estar compuesta preferiblemente de los materiales descritos anteriormente para la capa barrera, al igual que la subunidad (Y) no recubierta. El experto comprende que también puede controlarse la liberación del principio activo y/o del componente (c) y/o (d) a partir de la subunidad respectiva mediante el grosor de la capa de separación.

La forma farmacéutica según la invención muestra una liberación controlada del principio activo durante al menos 24 horas y se adecua así para la administración una

vez al día.

Método para determinar la resistencia a la rotura

Para comprobar si un material puede utilizarse como componente (C) o (D), el material se prensa para  
5 obtener un comprimido con un diámetro de 10 mm y una altura de 5 mm con una fuerza de 150 N, a una temperatura correspondiente al menos al punto de ablandamiento del polímero y determinada con ayuda de un diagrama DSC del material. Con estos comprimidos así producidos, se  
10 determina la resistencia a la rotura según el método para determinar la resistencia a la rotura de comprimidos, publicado en la Farmacopea Europea 1997, página 143, 144, método No. 2.9.8. utilizando el equipo descrito a continuación. Como equipo para la medición se utiliza una  
15 máquina de ensayo de materiales de Zwick "Zwick Z 2.5u, una máquina de ensayo de materiales con Fmax 2,5 kN, con un curso transversal de 1150 mm como máximo, que se ajusta a través de una conformación con ayuda de una columna y un husillo, una zona de trabajo libre hacia atrás de 100 mm, y  
20 una velocidad de ensayo ajustable entre 0.1 y 800 mm/min. y un software: testControl. Para la medición se utiliza un pistón de fuerza con piezas insertadas que pueden atornillarse y un cilindro (diámetro 10 mm), un registrador de fuerzas, Fmax, 1 kN, diámetro 8 mm, clase 0.5 a partir  
25 de 10 N, clase 1 a partir de 2 N según la norma ISO 7500-1,

con certificado de precisión del fabricante M según la norma DIN 55350-18 (fuerza bruta de Zwick Fmax 1,45 kN) (todos los equipos de la empresa Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemania) con el número de pedido BTC-FR 2.5 TH. 009 para la máquina de ensayo, con el número de pedido BTC-LC 0050N. P01 para el registrador de fuerzas, con el número de pedido BO 70000 S06 para sistema de centrado.

Figura 1 muestra la medición de la resistencia a la rotura de un comprimido, en particular el sistema de ajuste (6) del comprimido (4) utilizado antes y durante la medición. Además se sujeta el comprimido (4) entre la placa de presión superior (1) y la placa de presión inferior (3) del sistema para ejercer presión, no representado, con ayuda de dos sistemas de sujeción de dos partes, las cuales cada una están unidas con la placa de presión superior o bien inferior tras el ajuste de la distancia (5) necesaria para la colocación y centrado del comprimido a analizar (no está representado). Para el ajuste de la distancia (5) pueden moverse los sistemas de sujeción de dos partes cada uno sobre la placa de presión, sobre la que están insertados, horizontalmente hacia fuera o hacia dentro.

También se clasifican como resistentes a la rotura para una determinada fuerza, aquellos comprimidos en los que no puede observarse rotura alguna, pero en los que dado el caso se produjo una deformación plástica del



comprimido por acción de la fuerza.

En el caso de las formas farmacéuticas obtenidas según la invención, la resistencia a la rotura se determina según el método de medición descrito, siendo analizadas  
5 igualmente formas farmacéuticas distintas de los comprimidos.

A continuación se ilustra la invención por medio de ejemplos. Estas ilustraciones son solamente a modo de ejemplo y no limitan la enseñanza general de la invención.

10

#### Ejemplo 1

Producción de un comprimido que contiene (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2metil-propil)-fenol protegido frente al abuso

15 Las cantidades indicadas en la tabla 1 de clorhidrato del principio activo, polvo de poli(óxido de etileno) e hipromelosa (Metholose 90 SH 100 000) como material de matriz de liberación sostenida se mezclaron en una mezcladora de caída libre. Las herramientas de  
20 compresión, que estaban compuestas de troquel, pistón superior e inferior con un diámetro de 13 mm, se calentaron en una estufa a 90°C. Con las herramientas calientes se prensaron en cada caso 600 mg de la mezcla en polvo, manteniéndose la presión de prensado durante al menos 15  
25 segundos.

Tabla 1

Componentes	Por comprimido	Mezcla total
Principio activo-HCl	200,0 mg	60,0 g
Poli(óxido de etileno), NF, PM 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	360,0 mg	138,0 g
Hipromelosa 100 000 mPos (Metholose 90 SH 100 000)	40,0 mg	12,0 g
Peso total	600,0 mg	210,0 g

La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método anteriormente descrito. En el caso de una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura. Los comprimidos no pudieron ser triturados ni con un martillo ni con ayuda de un mortero o pistilo.

Liberación *in Vitro* a partir de los comprimidos producidos

La liberación *in Vitro* de clorhidrato del principio activo a partir de los comprimidos producidos se determina en un equipo de agitación de paletas planas con plomos según el método descrito en la Farmacopea Europea (European Pharmacopeia). La temperatura del medio de liberación fue de 37°C y la velocidad de rotación del agitador de 75 min<sup>-1</sup>. Como medio de liberación se utilizaron 600 ml de jugo intestinal a pH de 6,8. Se determina espectro-fotométricamente la cantidad de clorhidrato del principio activo liberado en cada caso en el medio de disolución en un momento determinado. La cantidad porcentual liberada, con respecto a la cantidad total de

clorhidrato del principio activo, en un momento determinado se representa en la tabla 2.

**Tabla 2**

Tiempo, min.	Cantidades liberadas, % en peso
30	12
240	42
480	65
720	80
1080	94
1440	99

## REIVINDICACIONES

1. Forma farmacéutica oral, protegida frente al  
abuso, con una resistencia a la rotura de al menos 500 N y  
5 con una liberación controlada de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-  
letil-2-metil-propil)-fenol para una administración única  
diaria, caracterizada porque comprende el principio activo  
y/o al menos una de sus sales o derivados (A)  
farmacéuticamente aceptables, al menos un polímero (C)  
10 sintético y/o natural, opcionalmente al menos un adyuvante  
de matriz de liberación sostenida y/o opcionalmente al  
menos un recubrimiento de liberación retardada, al menos  
otro adyuvante (B) fisiológicamente compatible,  
opcionalmente al menos una cera (D), de modo que el  
15 componente (C) y/o (D) presenta, respectivamente, una  
resistencia a la rotura de al menos 500 N.

2. Forma farmacéutica según la reivindicación 1,  
caracterizada porque como sal está presente el clorhidrato,  
sulfato, bromhidrato, sacarinato, la sal del ácido  
20 metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido  
oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico,  
ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido  
glutámico o ácido aspártico y el principio activo.

3. Forma farmacéutica según la reivindicación 1 o  
25 2, caracterizada porque como sal está presente el

clorhidrato del principio activo.

4. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque como derivado del principio activo está presente el correspondiente éster, éter y/o la  
5 correspondiente amida.

5. Forma farmacéutica según la reivindicación 1 a 4, caracterizada porque están presentes los correspondientes estereoisómeros del principio activo.

6. Forma farmacéutica según una de las  
10 reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque está presente en forma de un comprimido.

7. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque está presente en forma multiparticulada, preferiblemente en forma de  
15 microcomprimidos, microgránulos, granulados, esferas, perlas o gránulos (pellets), opcionalmente prensada para obtener comprimidos o introducida en cápsulas.

8. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el polímero  
20 (C) es al menos un polímero seleccionado del grupo que comprende poli(óxidos de alquileo), polietilenos, polipropilenos, poli(cloruros de vinilo), policarbonatos, poliestirenos, poli(met)acrilatos, sus copolímeros y mezclas de al menos dos representantes de las citadas  
25 clases de polímeros o polímeros.

9. Forma farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada porque el poli(óxido de alquileno) es un poli(óxido de metileno), poli(óxido de etileno) y/o poli(óxido de propileno)

5           10. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque como polímero (C) está presente un poli(óxido de etileno) de elevado peso molecular.

10           11. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque el polímero (C) es un polímero soluble en agua o expansible en agua.

15           12. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque el poli(óxido de etileno) (C) tiene un peso molecular de al menos 0,5 millones.

13. Forma farmacéutica según la reivindicación 12, caracterizada porque el peso molecular del poli(óxido de etileno) (C) es de al menos 1 millón.

20           14. Forma farmacéutica según la reivindicación 12, caracterizada porque el peso molecular del poli(óxido de etileno) (C) es de 1-15 millones.

25           15. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque el componente de polímero (C) se utiliza en una cantidad de al menos 20 % por peso, preferiblemente en una cantidad de 35 a 99,9% por

peso, en particular preferiblemente en una cantidad de al menos 50% por peso, muy en particular preferiblemente de al menos 60% por peso, con respecto al peso total de la forma farmacéutica.

5                   16. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque como cera (D) está presente al menos una cera natural, semi-sintética y/o sintética con un punto de ablandamiento de al menos 60°C.

10                   17. Forma farmacéutica según la reivindicación 16, caracterizada porque la cera (D) es cera de carnauba o cera de abeja.

15                   18. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizada porque el(los) componente(s) (C) y opcionalmente (D) está(n) presente(s) en tales cantidades que la forma farmacéutica presenta una resistencia a la rotura de al menos 500 N.

20                   19. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada porque el principio activo está presente en una matriz de liberación sostenida.

20                   20. Forma farmacéutica según la reivindicación 19, caracterizada porque el componente (C) y/o el componente (D) también sirve como componente de matriz de liberación sostenida.

25                   21. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizada porque al menos un

adyuvante (B) sirve como material para la matriz de liberación sostenida.

22. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizada porque presenta un  
5 recubrimiento, preferiblemente un recubrimiento de liberación sostenida y/o que enmascara el sabor.

23. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizada porque presenta como adyuvante (B) al menos uno de los siguientes componentes  
10 (a)-(f) que evitan el abuso: a) al menos una sustancia que irrita la cavidad nasal y/o faríngea, b) al menos un agente que aumenta la viscosidad que, con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, preferiblemente en forma de un extracto obtenido a partir de la forma  
15 farmacéutica, forma un gel que preferiblemente al introducirlo en otra cantidad de un líquido acuoso se sigue distinguiendo visualmente, c) al menos un antagonista para el principio activo con potencial para crear dependencia, d) al menos un emético, e) al menos un colorante como  
20 agente disuasorio, f) al menos una sustancia amarga.

24. Forma farmacéutica según la reivindicación 23, caracterizada porque el agente irritante según el componente (a) provoca un escozor, un picor, un estornudo, un aumento de la secreción o una combinación de al menos  
25 dos de estas irritaciones.



25. Forma farmacéutica según la reivindicación 23 o 24, caracterizada porque el agente irritante según el componente (a) se basa en una o varias sustancias de al menos una droga de sustancia picante.

5                   26. Forma farmacéutica según la reivindicación 25, caracterizada porque la droga de sustancia picante es al menos una droga seleccionada del grupo que consiste en *Alliisativi Bulbus*, *Asari Rhizome* o *Herba*, *Calami Rhizome*, *Capsici fructus* (pimiento picante), *Capsici fructus acer*  
10 (pimienta de cayena), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizome*, *Galangae Rhizome*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri fructus* (pimienta), *Sinapis alba* (*Erucae*) *Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* y *Zingiberis Rhizoma*, en particular preferiblemente al menos una droga  
15 seleccionada del grupo que consiste en *Capsici fructus* (pimiento picante), *Capsici Fructus acer* (pimienta de cayena) y *Piperis nigri fructus* (pimienta).

27. Forma farmacéutica según la reivindicación 25 o 26, caracterizada porque el principio activo de la droga  
20 de sustancia picante está presente como un compuesto de o-metoxi(metil)-fenol, un compuesto de amidas ácidas, es un aceite de mostaza o un compuesto de sulfuro o se deriva de uno de tales compuestos.

28. Forma farmacéutica según una de las  
25 reivindicaciones 25 a 27, caracterizada porque la sustancia

de la droga de sustancia picante es al menos una sustancia seleccionada del grupo que comprende miristicina, elemicina, isoeugenol, beta-asarona, safrol, gingerales, xantorrizol, capsaicinoides, preferiblemente capsaicina, 5 piperina, preferiblemente trans-piperina, glucosinolatos, preferiblemente basados en aceites de mostaza no volátiles, en particular preferiblemente basados en aceite de p-hidroxibencilmostaza, aceite de metilmercapto-mostaza o aceite de metilsulfonil-mostaza, o un compuesto derivado de 10 estas sustancias.

29. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 23 a 28, caracterizada porque el componente (b) es al menos un agente que aumenta la viscosidad seleccionado del grupo que comprende celulosa 15 microcristalina con el 11% por peso de carboximetilcelulosa sódica (Avicel® RC 591), carboximetilcelulosa sódica (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), ácido poliacrílico (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), harina de semilla de algarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® 20 L1D/150, Cesagum® LN-1), pectinas de frutas cítricas o manzanas (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), almidón de maíz de cera (C\*Gel 04201®), alginato de sodio (Frimulsion ALG (E401)®), harina de semilla de guar (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), iota-carragenina (Frimulsion D021®), 25 goma karaya, goma gellan (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®),

galactomanano (Meyprogat 150 ®), harina de semilla de tara (Polygum 43/1®), alginato de propilenglicol (Protanal-Éster SD-LB®), pectina de manzana, hialuronato de sodio, tragacanto, goma de tara (Vidogum SP 200®), polisacárido  
5 fermentado - goma welan (K1A96) y goma xantano (Xantural 180®).

30. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 23 a 29, caracterizada porque el componente (c) es al menos un antagonista opioide.

10 31. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 23 a 30, caracterizada porque el emético según el componente (d) se basa en una o varias sustancias de *Ipecacuanhae radix* (raíz de ipecacuana), preferiblemente en la sustancia emética, y/o es apomorfina.

15 32. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 23 a 31, caracterizada porque el componente (e) es al menos un colorante fisiológicamente compatible.

20 33. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 23 a 32, caracterizada porque el componente (f) es al menos una sustancia amarga seleccionada del grupo que comprende aceites aromáticos, preferiblemente esencia de menta, esencia de eucalipto, esencia de almendra amarga, mentol y sus mezclas, aromas  
25 frutales, preferiblemente de limones, naranjas, limas,

pomelo o sus mezclas de al menos dos componentes, benzoato de denatonio o sus mezclas de al menos dos componentes.

34. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 23 a 33, caracterizada porque el principio activo (A) se encuentra separado espacialmente del componente (c) y/o (d) y/o (f), preferiblemente sin contacto directo, encontrándose el principio activo y/o los principios activos (A) preferiblemente en al menos una subunidad (X) y los componentes (c) y/o (d) y/o (f) en al menos una subunidad (Y), y sin que los componentes (c) y/o (d) y/o (f) desarrollen su actividad en el cuerpo o bien durante la toma desde de la subunidad (Y) en el caso de una administración correcta.

35. Método para la producción de una forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 34, caracterizado porque (1) se mezclan los componentes (A), (C), opcionalmente (B) y opcionalmente (D) y opcionalmente compuestos de matriz de liberación sostenida, mezclando los componentes (a) a (f) opcionalmente presentes, en caso necesario, separadamente con adición del componente (C) y opcionalmente (D). (2) La mezcla o las mezclas resultante(s) se moldea(n) bajo la acción de una fuerza y con acción de calor previa o simultánea opcionalmente tras una granulación para obtener la forma farmacéutica y opcionalmente se dota de un recubrimiento de liberación

sostenida.

36. Método según la reivindicación 35, caracterizado porque la granulación se lleva a cabo según un procedimiento de fusión.

5 37. Método según la reivindicación 35, caracterizado porque la granulación se lleva a cabo según una granulación húmeda.

38. Método para la producción de una forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 34, 10 caracterizado porque (1) se moldea una mezcla que contiene los componentes (A), (C), opcionalmente (B) y opcionalmente (D) y opcionalmente compuestos de matriz de liberación sostenida, así como los componentes (a) a (f) opcionalmente presentes, opcionalmente como mezcla separada, bajo la 15 acción de una fuerza para obtener productos moldeados, (2) opcionalmente se individualizan los productos moldeados obtenidos y opcionalmente se separan respectivamente por tamaños y (3) los productos moldeados se dejan bajo la acción de una fuerza, después de o durante un calentamiento 20 hasta al menos el punto de ablandamiento del componente (C), hasta que los productos moldeados presenten una resistencia a la rotura de al menos 500 N, (4) opcionalmente se dotan de un recubrimiento, preferiblemente un recubrimiento de liberación sostenida y/o que enmascara 25 el sabor y opcionalmente se mezclan de nuevo todos los

productos moldeados.

39. Forma farmacéutica que se puede obtener mediante el procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 35 a 38.

## RESUMEN

La presente invención se relaciona con una forma farmacéutica oral, protegida frente al abuso con liberación controlada de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol para una administración única por día, caracterizada porque contiene el principio activo y/o un o varios compuestos (A) farmacéuticamente compatibles, al menos un polímero (C) sintético y/o natural, adyuvantes de matriz de liberación sostenida, opcionalmente adyuvantes (B) fisiológicamente compatibles y opcionalmente una cera (D), de modo que la forma farmacéutica presenta en cada caso una resistencia a la rotura de al menos 500 N, preferentemente de al menos 750 N. La forma farmacéutica contiene adicionalmente al menos uno de los siguientes componentes (a)-(f) que evitan el abuso: (a) al menos una sustancia que irrita la cavidad nasal y/o faríngea, (b) al menos un agente que aumenta la viscosidad (c) al menos un antagonista opioide para el principio activo a utilizar, (d) al menos un emético, (e) al menos un colorante como agente disuasorio, (f) al menos una sustancia amarga.

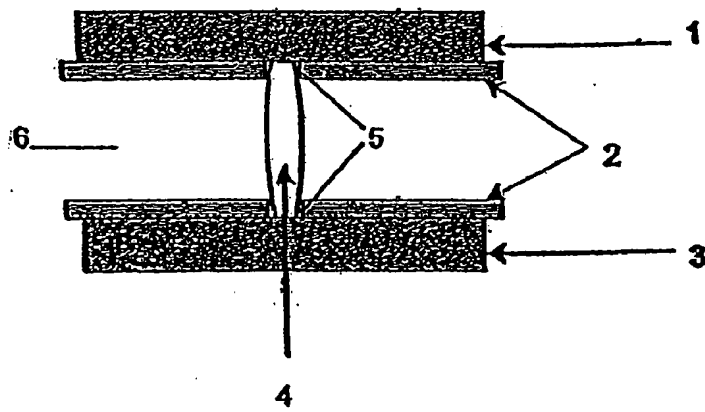


FIG. 1